

何かトピックがあったほうがいいのかなどと思ひまして。私の勤めている病院の近くにある患者さんの会でよく定期的な勉強会をやっていて、そこでホルモン治療についてお話しする機会がありましたので、そのときのスライドをもとに今日はお話しします。

ホルモン治療というのは、大切なトピックと思うんですね。というのは、多くの患者さんが当初 5 年くらいだった服用が、10 年間服用するというようになってきていますので、飲んでいる期間が非常に長いということですね。

それと、来年の夏くらいになりますと、再発乳がんに対するホルモン治療に、いわゆる分子標的療法も入ってきますので、また治療法も変わってきます。

乳がん発症のリスクというのはいろいろ取沙汰されていますね。例えば、何らかの因子がある場合は、ない場合に比べてどれだけ乳がんになりやすいか、と言ったことですね。いろいろあげられているんですね。ただ興味深いのは、いずれもいわゆる女性ホルモンに関連した因子が非常に多いということですね。例えば、初潮が早かったり、閉経が遅かったり、つまり女性ホルモンに曝露されている期間が非常に長いとか、あるいはホルモン補充療法。肥満。肥満というのも女性ホルモンと関連しているわけですね。あるいは高濃度乳腺、これも最近非常に注目されてきていますね。マンモグラフィーの密度が非常に高いような方は、それ自体が乳がんのリスク因子となってきます。ですからこれに関連するものとして、例えばホルモン補充療法をやっている人が高濃度乳腺になって、さらに乳がんのリスク因子になって、これと血液中の女性ホルモンのレベルが関連していたりと。ということで、高濃度乳腺というのも乳がんのリスク因子となりうると。またそれ以外でも近年、BRCA1 と BRCA2 といった家族性の遺伝子変異を有している患者さんもおられますよね。こういうこともリスク因子として挙げられますよね。

では、ホルモンというのはどういったものなのか。例えばホルモン療法をしますというお話をしますと、私は乳がんの発育にホルモンが絡んでいるのに、なんでホルモンを与えられちゃうんですか、むしろ悪くなっちゃうんじゃないですか、という心配されることがあるんですが、根本から誤解が生じていると思います。ホルモンというのは端的に言うと、体の中で合成されて、それが分泌されて、血液を通して他の臓器で細胞にあるホルモン受容体に結合して、そこでそれぞれの働きをするんですね。患者さんの会なんかで、ホルモンに関連している乳がんですか、とか、ホルモン受容体はあったんですか、なんていうお話をさせて頂いたと思うんですけれども、その、ホルモン受容体があるかどうか、つまり、体のどこかで分泌されたホルモンを受け取って、それで作用を発現するような受け皿があるのかどうか。ですから、ホルモン受容体があるのは、乳がんの細胞だけではなくて、人間の体どこでもホルモン受容体っていうのはあるんです。で、私たちっていうのは、常に乳がんの話しか皆さんと共有しませんので、ホルモンイコール女性ホルモンというイメージがありますけれども、そうではなくて例えば、たんぱく質で合成されているホルモンもあれば、インシュリンなんていうものもホルモンの一種なんですね。ステロイドホルモンの中にテストステロン、女性ホルモンの中のエストロゲンとプロジェストロン、というのがあるんですね。それで、エストロゲンの中にエストラジオールというのがあるって、これが乳がん非常に深く関わっているということが分かっているんですね。

では、ホルモン治療というと、非常に簡単にいいますと、細胞の奥に細胞の核というのがあって、その核の中に遺伝情報を多く蓄えている。その遺伝情報をもとに、細胞の増殖に必要なたんぱく質の合成を行う。その、エストロゲンとエストロジェンの受容体、それが結びつくんですね。くっつくことによ

って、遺伝子を味方にしてたんぱく質がどんどん合成され細胞が活性化されるわけですね。この一連の流れをどうやって食い止めるかというのが、一つの課題になってくるわけですね。

では、一つの課題として、エストロジェンをどうやって受容体に到達させないようにするか。まずそれには閉経前の女性と、閉経後の女性に分けて考えなければいけないわけですね。どうしてかというのと、閉経前の女性というのは卵巣からエストロジェンがいっぱい出てきて、それが作用しているわけですね。閉経後に関しては、卵巣からエストロジェン、女性ホルモンは分泌されませんが、女性ホルモンがなくなっているわけではなくて、副腎、腎臓に付随した臓器から男性ホルモンが分泌されるんですね。その男性ホルモンが、アロマターゼという酵素を利用して、女性ホルモンのエストロジェンに変わるわけです。このエストロジェンが作用を示してきますので、先ほどの話と全然違うんですね。例えば、閉経前の人に対して、このアロマターゼを阻害してしまいますようなお薬をいくら投与しても、卵巣からどんどん女性ホルモンが出てきているわけですから、いくらアロマターゼを阻害しても女性ホルモンは全然減らないわけですね。閉経前の方と閉経後の方では、女性ホルモンの出所が違うから、治療方法が全く異なるわけですね。

ついでに言うと、このアロマターゼという酵素は体のどこにあるかというのと、肝臓や筋肉とか潜んでいる、乳がんの周りの組織にもあると言われているんですが、脂肪にも結構多くあると言われているんですね。ですから、最初にお話しした乳がんになりやすい因子というので閉経後で肥満というのがあったと思うんですけど、それはやはり間接的にそういったものに絡んでいるということなんですね。これも女性ホルモンに関連する因子ということになります。

ホルモン療法というと、更年期障害の治療で行われるホルモン補充療法とごっちゃになってしまう方もいらっしゃるようなんですが、これは今言ったように、女性ホルモンをいかにがん細胞に近づけないようにするかという意味合いのホルモン療法です。

まず一つは、卵巣から女性ホルモンが出るように指令を出しているのが脳なんですね。脳の視床下部から下垂体というところに刺激が行くんですね。ですから、女性ホルモンを出させないようにするには、女性ホルモンを出させるような命令、刺激をストップさせてしまえば、女性ホルモンが作られなくなってくる。ここをブロックすることによって閉経状態を作る。卵巣から女性ホルモンが作られない状態、閉経状態に持ってくるためには、薬によって閉経状態を作り出して、女性ホルモンを少なくして、乳がんの細胞に近づけないようにする、これが閉経前の治療法の一つのやり方ですね。もちろん、閉経状態に持っていきただけでは不十分な場合は、閉経状態にして、さらに別の治療法の併用もしてみます。

もう一つのやり方ですが、**SERM**—選択的エストロジェン調節薬、難しい名前が付いていますが、これを覚える必要はありませんが、簡単に言うと、エストロジェンに非常に類似した物質を飲んでいただく。嘘の女性ホルモンですね。これを飲むことによって、エストロジェンの受容体とくつつくものを競合的に競って嘘の方をくっ付かせて、本当の方をくっ付かなくさせる。女性ホルモンに似たようなものを飲んでいただくことによって、本当の女性ホルモンを近づかせない薬剤です。

これが、**SERM** という物質ですけれども、閉経後の状態でもやはり女性ホルモンは出てきますので、これに対しても競合できますので、閉経前でも閉経後でも両方に使うことができます。このお薬、一番ポピュラーなのが、タモキシフェンというお薬です。30年くらい前に開発されたお薬です。

ただもう一つにはクエン酸トレミフェンという名前の薬剤も同じような作用としてよく使われます。一般的には商品名はノルバデックスというお薬がよくよく使われていますけれども、今はジェネリックがよく使われますので、ジェネリックですとそのままタモキシフェンという名前で使われていたり、タス

オミンだとか。

応用的なお話をしますと、皆さんを不安に陥れるつもりじゃないんですけれども知っておいてほしいと思うのは、実は、タモキシフェンというお薬が働くわけではなくて、この薬が体の中にあるある酵素を利用して、エンドキシフェンという薬剤に変わってきます。そのエンドキシフェンという薬剤が初めて生理覚醒物質つまり本当のお薬として作用してくるんですけれども、日本人の中には、そのエンドキシフェンという物質の酵素というのが出ていない人というのが結構いらっしゃいます。例えば、楽しくお酒を飲みたい人でも、コップ1杯で楽しく飲める人もいれば1本飲まない楽しくないという人もいるわけですね。お薬も同じように個人差があるんですね。どうも日本人というのはよく働いてくれない人が多いみたいなんです。10%くらいいるんじゃないかという報告もあるんですね。それだったら初めからエンドキシフェンを飲んでいただければいいんですけれども、遺伝子の型によってこの人には有効でないとか、逆にタモキシフェンを倍くらい飲んでいただければちょうどいいとか、というのが、今私たちが参加しています国家プロジェクトの中で、遺伝子の型に基づいてお薬の投与量を決定しようというような試験が行われています。

タモキシフェンを飲んでいる方は、抗うつ薬を飲まない方がいいですよ～なんてことを言われたり聞いたことがあると思うんですけれども、タモキシフェンは今言ったエンドキシフェンに変えるための酵素を利用してエンドキシフェンに変わりますので、その酵素を利用しないと働かないようなお薬を飲んでいると、お互いに拮抗してしまってタモキシフェンの効果が減弱してしまう可能性があるんです。ですから、そういったお薬の代表で有名なのがパキシルという抗うつ薬ですね。昔は、タモキシフェンに基づく更年期障害であるとか、ホットフラッシュなどを抑制してくれるのではないかということによく使われたんですね。優れた抗うつ薬として広く使われたんですが、今言ったような問題が発覚して、タモキシフェンの効果が落ちてしまうんですね。

それとアロマトラーゼ阻害薬、これは男性ホルモンが女性ホルモンに変わるためのアロマトラーゼという酵素、これ自体を阻害することによって血液中の女性ホルモンのレベルが1/6から1/10にまで下がる。女性ホルモンが下がるということはそれだけ乳がん作用する女性ホルモンが減るということです。効果を発揮する、こういった薬剤です。

大きく分けると2種類あって、いわゆるステロイド骨格を有するようなタイプのアロマトラーゼ阻害薬と、ステロイド骨格を有していないようなタイプのアロマトラーゼ阻害薬、2種類あるということが分かっています。ステロイド骨格を有しているものに関しては、アロマトラーゼが入り込むところにはまり込んで、アロマトラーゼが入らないようにするもので、商品名はアロマシンというのがこれになります。有していないものについては、非ステロイド系のお薬は、アロマトラーゼをブロックするというものです。

どちらの方が有効かというのは一概に言い切れないものがあります。この、ステロイド骨格を有していないものはよく名前を聞くとおもうんですけれども、商品名でいうとアリミデックス。あるいはフェマララ。どちらがいい悪いという優劣はなかなか付けづらいものがあるんですけれども、このように形が全く異なりますので、例えば、どういった副作用が出るかと言いますと、女性ホルモンを下げるということに起因した副作用ですので、頭痛や関節痛が強く出る方がいますけれども、同じような作用ではあるんですけれども、ステロイド系を非ステロイド系に、非ステロイドをステロイドに変えると、副作用が軽減したり、だいたい報告によりますと1/3くらいの患者さんが、変えると副作用が軽減出来て、長期の服用が可能になるという報告がありますけれども。また、作用機序が若干異なりますので、ステロイド系のお薬で効果がだんだん薄れてきた患者さんに、非ステロイド系のお薬に変えたところまた効果が出

てきたり、また逆のこともあったり、これも 10%から 15%くらい見られるということです。お薬を同じアロマトーゼ阻害薬の中で変えてみることによって見出すことができるということが言われています。なぜ同じアロマトーゼ阻害薬なのに、これがだめならこれって、一口に説明が難しいところでもあるのですが、作用機序が若干違いますので、こういうこともあります。

総括しますと、アロマトーゼ阻害薬を用いることによって、血液中の女性ホルモンを下げる、ということによって、エストロゲンがエストロゲンの受容体にくっつかなくなる、というのがアロマトーゼ阻害薬の作用機序。ここまでよろしいですか？

では、こういった治療薬を、どういった方がどういった目的で内服するのか。まず、ホルモン治療をする場合に、一つ予防投与というのがあるんです。機会があればお話ししますが、まず皆さんが多く耳にするのは、術後の治療、再発をさせないための治療。なぜホルモン治療を非常に長くするかというと、例えば、10年経てばもう大丈夫ですよ、なんて質問があったと思うんですが、残念ながらそれも言えないんですね。実際に、年次再発率、年間の再発率という言葉を使います。1年間で例えば100人患者さんがおられたら、その中の何パーセントの方が再発をしてしまうか。継時的に見てこういう風な考え方があります。皆さんよく例えば、乳がんの患者さん初めの2年か3年で再発する人多いらしいよ、なんていう話を聞いて、初めの2~3年すごく不安な気持ちで過ごされる方が多いと思うんですけど、じゃ逆に胃がんであるとか、消化器の場合ですと、よく5年生存率なんて言葉自体が通っていますよね。5年経ったら大丈夫っていうような考え方があるかもしれませんが、実際に、女性ホルモンの受容体がある場合とない場合、エストロゲンの受容体、ER、ある場合とない場合、女性ホルモンに関連した乳がんというのは、そうじゃない乳がん比べてちょっと傾向が違うのがわかりますよね。例えば、初めの数年間で再発しやすい人というのは、女性ホルモンにあんまり関係していない乳がんであることが多いんですね。早い段階で再発しやすい、でもある一定の時期を過ぎると結構安心できる。これはどちらかという胃がんとか、そういったものに近いんですね。言い方をかえると、おっかない乳がんが多いので、再発してしまう場合は早くに再発してしまう。逆にそれだけ発育の仕方が早いので、あとから出てくるというのがあんまりないんですね。片や女性ホルモンに関連した乳がんですと、大きく2つのタイプに分かれるんですけど、初めの方は結構安心なんだけど、でもそのあとずーっとなかなか予断を許せない。5年経って大丈夫でも、10年経って出てくるとか。いわゆるレイトリカーレンス（晩期再発）というんですけども、あとあと出てくる再発というのが問題になってくる乳がんというのがこうしたタイプ。従って、その時その時の再発率を下げるということが重要になってきますので、ホルモン治療というのはこの図を見ると長期にやるのが大切なのかなということがなんとなく分かると思います。あるいは逆に、今はあまりやりませんが、初めの何年間かだけ一生懸命腫瘍マーカーを測定したり、しよっちゅう骨シンチやったり、もう5年経ったら骨シンチやらなくてもいいですよというような根拠はこの図からは見当たらないわけですよ。ですから今はクリニカルフォローアップといって、検査に再発がんを見つけることを委ねないで、患者さんに症状がなければ心配しないで過ごしてください、というお話をする根拠なんですよ。5年間一生懸命やるということは10年経っても一生懸命やらなければならないということになりますのでそういった根拠の一つにもなっています。ホルモン治療はどうやら長くやる必要があるですよという感じ。従って、それぞれ実はいろいろ意味があるんですけども、例えばこのタモキシフェン。先日6月に行われた米国腫瘍学会で2つの臨床試験が出てきました。アトムトリアルという試験と、アトラス試験というこの2つの試験が同じような結果が出てきました。どうということかという、この期間タモキシフェン5年間というのは誰が決めたの？というようなお話です

けれども、もともとこの大規模な臨床試験が行われたのが、まったく飲まなかった人と、5年間飲んだ人と、どっちがいいのでしょうかというところから始まっています。で、まったく飲まない人に比べると、2年くらい飲んだ人の方が再発が少ない。じゃ、まったく飲まないよりは2年の方がいいでしょう。さらに2年より長く飲んだ人と、2年でそこで止めましょうという人とまたそこで比べてみた。そうするとやっぱりまだ続けた方が再発しないということが分かった。で、さらに5年経った方とそのまま続けましょうという方と、5年で止めましょうという方を比べてみた。そこで差がつかないんですね。差がつかないだけならいいんですけど、がんというのはいろいろなデメリットというのがありますね。医療費のみならず、例えば、受容体というのは体のいろいろなところにあるというお話をしましたが、子宮内膜に刺激を続けて、子宮内膜がんの発生に関連してくるというような報告があったり、もちろん内膜がんの副作用、ホットフラッシュもそうですし、血栓症の発現、いろいろな問題が出てきますので、健康食品ではありませんので、途中で止めた方がいい、ということで5年間。でも本当に5年間で正しいのかという、今言ったように少しずつ患者さんが減ってきているわけですよ。初め2年間、そこで止めます、そこで半分減るわけですから、比較する患者さんが少なくなっているわけですよ。比較する患者さんが少ないと、どちらが有効だというような統計的に結果を出すことが難しくなってきます。こちらが40人大丈夫、こちらが30人大丈夫ということなら、40人大丈夫の方がいいということにはならないわけですよ。例えばこれが、こちらが4000人大丈夫、こちらが3000人大丈夫ということであれば、4000人の方がいいという、統計的に処理しますから。でも、数が少ないと難しくなる。世界中でタモキシフェンというお薬を、5年飲んだ方がいいのか、10年継続した方がいいのかという検証試験が組まれたんです。やっとその結果が出てきて、5年で止めるより、10年の方がいいと。

あるいは、アロマトーゼ阻害薬、これも閉経後であるということが分かっている、これはもう初めから5年間がいいということがわかっている。再発のリスクが少ないということが分かっていますので、5年間やる。閉経後の患者さんに、アロマトーゼ阻害薬を5年間どうですか？というお話をするのはそのためです。あるいは、先ほど生理を止めるようなお薬がありますというお話をしました。商品名で言うと、ゾラデックスであるとか、リューブリンであるとか、一時期生理を止めておいてなおかつ5年間タモキシフェンというホルモン剤を5年間入れていく。例えば、タモキシフェンを2年間あるいは3年間飲んでいただいてから、残った期間をアロマトーゼ阻害薬を飲んでいただく。ただタモキシフェンを5年入れる場合よりもいいですよ、ということが分かっている。どういう人に多く使われるかという、タモキシフェンというのは先ほどもお話ししたように、アロマトーゼ阻害薬を何とかして使いたいんだけど、閉経前には使えないですよ、卵巣から女性ホルモンが出ているわけですから。しかし、抗がん剤の投与によって一時的に閉経になった人は、ひょっとしたらまた生理が来てしまうかもしれないので、途中までタモキシフェンを使って、生理が来なければそのまま使い続けて、生理が来たらアロマトーゼ阻害薬に切り替える。あるいはタモキシフェンを5年間やって、閉経が確認されているのであればさらにアロマトーゼ阻害薬を5年間。従来のプロジェクトとして使われるパターンはタモキシフェンを10年やるか、タモキシフェンを5年間やって、アロマトーゼ阻害薬を5年間やる。アロマトーゼ阻害薬を5年がいいのか10年がいいのかについては今大規模な臨床試験が行われていて、その報告がまだ行われていけませんので、いずれはそれも選択肢になるのではないかと思います。

先程申し上げたように、ホルモンの受容体、ホルモンの受け皿というのは、単に乳がんだけではなくて、体中のあらゆる組織に存在しますので、いい面もあれば悪い面も出てきてしまう、ということですね。例えば、タモキシフェン。非常によく使われるお薬ですけども、骨に影響が出ると、閉経後に骨粗鬆

症のリスクがどんどん出てきます。やはりそれは、女性ホルモンが減って閉経すると骨粗鬆症のリスクが上がってきますけれども、タモキシフェンというお薬はそれを抑制してくれる。骨に対していいように作用してくれる。つまりいろいろ体の中にいいように作用を起こしてくれる。そのいい作用悪い作用、例えばタモキシフェンを中心とした **SERM** ですと、こちらはアロマターゼ阻害薬の方がいいですよ、こちらは **SERM** の方がいい、という意味合いで薬物が構成されていますけれども、アロマターゼ阻害薬ですと関節痛であるとか、筋骨格系障害といったようなものが、タモキシフェンでは出ませんので、どうやらタモキシフェンの方がいい。骨折に関して、これは骨粗鬆症に関連したような骨折あるいはそれ以外に関してタモキシフェンの方がいいということです。こういった副作用の問題もありますが、現実問題としては大きな問題につながることはありませんので、治療効果の方を優先して、アロマターゼ阻害薬、タモキシフェンというのを使っていくと。どういう場合にどうやったらいいのかというのはすべて臨床試験が行われていますので、こういったもので無理してお医者さんの言うとおりにしないで、言っていたら、アロマターゼ阻害薬の中でお薬を変えて行ったりですね。ただ、一つ、補助療法としてやっている患者さんに対して、こういうデータがあるから我慢しなさいよというわけではありませんけれども、副作用というのはだいたい投与が終わったら無くなっていくということが分かっています。例えば骨粗鬆症に関して、女性ホルモンを下げることによって、骨粗鬆症が誘発される可能性があるということで、非常に危惧される方がいると思いますけれども、骨粗鬆症が進んでいったとしても、止め始めてまた元通りになってくるんですね。ですから、これくらいの期間ですので、将来的なリスクを考えてやった方がいいんじゃないかなと思うわけです。これが術後の治療です。

で、これは私がというより、うちの薬剤師にライフワークとしてさせているものですが、アドヒアランスという問題ですね。昔はコンプライアンスという言葉をよく使ったんですけども、コンプライアンスというのは、ま、お医者さんの言うことをよく聞くかどうかというような意味合いで、あまりいい響きではないので、国際的にはアドヒアランスという言葉を使うことが多いですけれども、要は、服用基準を守ってしっかりやっているかどうかということが問題視されますね。特に例えば、血圧のお薬であるとか、目に見えるものと皆さん頑張って飲むんですけども、飲まなかったら症状に出ますのでね。ただ、乳がんの補助療法なんかは目に見えるものではありませんので、飲むか飲まないかは患者さんの意志なんですね。ですから、補助療法というのは非常に大切だということを認識して、やはり、飲むか飲まないかを決定して…大切だから飲みなさいと言っているわけではなくて、飲んだり飲まなかったりというのが一番よくない。それだったら初めから飲まない方がいいくらい。このアドヒアランスというのがたぶん次の課題になってくると思います。

では、乳がんにならないようにするためには、今やっているホルモン治療は何か役に立つのか、というようにお話ですけども。実はこれ大規模な臨床試験が行われまして、一つの細胞が女性ホルモンの影響によってちょっと顔つきが悪くなって、この顔つきというのはもともとは遺伝子の変異に起因しているものなんですけれども、さまざまな過程を経てがんが変わっていくわけで、例えば 10 年とか、そういった期間で変わってくるわけですね。この間は非常に長いわけですね。この間のどこかの期間で先ほど言ったホルモン治療をやることによって、場合によっては乳がんの発生自体を抑えることができるんじゃないかな～という考え方が一つあります。なぜこのような考え方に至るかということ、非常に簡単な話ですけども、対側乳がんの予防を診て行けばいいわけですね。つまり右側だった人は左側、左側だった人は右側というのは一つのリスクとなってきますので、ホルモン治療をやった方が、反対側の乳がんの発生がどれくらいそうでない方に比べて少なかったか、というのを見ることによって、新しい乳がん

の発生の予防につながっているかということ、常に私たちも分かっていることなんですけど、それをもともとも乳がんのない方に対して使えるかどうかということなんですけれども、そこで使われたお薬というのが **SERM**、先ほどのタモキシフェンを中心としたもの。もう一つは骨粗鬆症を中心として用いられるラロキシフェンというお薬があります。この 2 つの薬剤で行われた試験です。ざっくり言いますと半分の確率で乳がんの発生を抑えることができた、約 **50%**。ですから、アンジェリーナ・ジョリーというのはこれをやるという選択肢も実はあったんですね。女性ホルモンに関連していない乳がん、**BRCA1**の変異がある方というのは、女性ホルモンに関連しない乳がんの発生率が非常に高いんですけども、そうはいっても乳がんの発生の途中においては、女性ホルモンはやはり重要な役割を占めておりますので、女性ホルモンに関連しない乳がんの抑制自体にもこうしたホルモン治療というのは、いろいろな選択肢の中の一つとして重要になってくるということですね。

あともう一つ、閉経後の女性に対して、アロマターゼ阻害薬のアロマシンというお薬ですね、同じような臨床試験が組まれました。これはアロマターゼ阻害薬の方が強いということが、私たちは分かっていたので、先ほどタモキシフェンが 5 割くらいの抑制でしたけど、これは **65%**の新しい乳がんの抑制に効果があるということが分かっています。このように乳がんにならないようにするためのホルモン治療の使い方というのも行われています。

では、再発乳がんの治療方針。再発乳がんに関しては、その病気の進行を遅らせたり、病気の量自体を小さくすることによって、今まで通り普段通りの生活を送っていただくことを目的とする治療ですけれども。再発における治療はいろいろ変わってきているんです。なるべくホルモン剤でできるだけ引っ張りたいんですね。というのは、抗がん剤でいいお薬がいろいろ出てきてはいるものの、やはりホルモン治療の方が体には負担が少ない治療の代表になっていきますのでね。いろいろなホルモン治療をやって、どこかで効果が見られないか。始めから効果が見られない乳がんというものあるんですね。始めから効果が見られない乳がんであれば、場合によってはその時点で抗がん剤に移行するとか。あるいは、ホルモン剤を投与したんだけど、時間が経ってまた出てきてしまった、悪化してしまった、これを獲得耐性っていうんですけども、耐性というのはそのお薬に対して慣れてきて、あるいはそのお薬の作用に耐える力を蓄えてしまう、そういったものに関してはホルモン剤の内容を変えて、次のホルモン剤を使う。ここまでが一般的な話ですね。

(中略)

補助療法というのはそれだけ制限をかけてまでやった方がいいような大切な治療です。私たちがやりたいことは、個別化治療です。もっともっと患者さん一人一人に合わせた治療、患者さんごとに対応して、最先端、最新の治療をやっていくと。これが私たちがやりたいことですし、やらなければいけないことだと思っています。

補助療法というのはものすごく大切です。再発治療も大切とは思いますが、再発させないということも私たちがやらなければいけないことだと思っておりますので、補助療法は非常に重要です。

で、昔はこういったアジュバントオンラインという、例えば年齢何歳ですか、女性ホルモンに感受性がある乳がんですか、いろいろ項目を入れると、あなたは 10 年後に乳がんに関係なく生活しているのがこれくらいの確率、再発する可能性はこれくらい、こういう治療をすればこれがここまでにできますよ、じゃあどうしますか、みたいなことができるんですけども、これは先ほど言ったような個別化ではま

だないですね。では、どうやって個別化をしていくかというお話ですけれども、ここで Ki67 (キー67) というものが出てきてます。これはドイツのキール大学で提唱された酵素の一つです。がんが細胞分裂を行う際にどうも必要な酵素。これがいっぱい出ているのと出ていないのがじつはあるんですね。で、今回ホルモン治療の話ですけれども、ホルモン治療に関連した乳がん。ルミナルタイプの乳がんというふうな名前がついている。ルミナルタイプ、ルミナルというのはルーメンと言って、乳腺というのはミルクを作る小葉という組織と、そこで作られたミルクが乳頭まで出てくる乳管という管で構成されているわけですが、その管由来のがんとされている、ルミナルタイプの乳がん。で、先ほどの ER 陽性、ER 陰性って出てましたよね。実はその ER 陽性の乳がんにもものすごいおとなしい A タイプと、他のがんと同じようにおっかない B タイプがあるということが分かってきました。で、これはどうやってわかるかということ、70 種類の遺伝子を全部解析して、がん細胞というのは遺伝子のミスの集合ですので、一度がんになってしまうと、それが分裂して増える時に、どんどんそのミスが集積されてしまいます。だいたい一つのがん細胞で 2 万~3 万か所遺伝子のミスが蓄積されると言われています。その中の代表的な 70 ほどの遺伝子の部分を抽出して、患者さんの実際の再発のリスク等の比較をすることによって、だいたいおとなしい A タイプとおっかない B タイプがあるということが分かってきました。昔は、リンパ節転移があったからリスクですとか、腫瘍が大きいからリスクですとか。だから患者さんがよく、TMN 分類はなんですかーなんてね、数字で出ることによって皆さん関心を持たれるんですが、今はそっちじゃないんですね。例えばルミナル A であれば、リンパ節転移があったって怖くないんですね、おとなしい乳がん、ただ時間が経過したっていうだけでね。逆にルミナル B であればしこりがちっちゃくても、リンパ節転移がなくてもそっちの方が怖い。ですから、A と B を見分けるということが非常に重要な問題なんですね。でも今遺伝子からがんの遺伝子解析をするというのが、保険ベースではやることはできませんし、私たちはそれをどうやって見分けるかということ、今言ったような、勢いのいい細胞かそうでないのか、Ki67 というものを指標に、これは採ったものを顕微鏡検査で見て鑑別できるものですから、これを使う。ですからこれが多いとおっかない乳がんですよ、少ないとおとなしい乳がんですよ、ということで、補助療法の決定の際によく用いられる。ですからホルモンに感受性のある、ホルモンに関連した乳がんの方が、もう一つ大切な指標として、Ki67 はいくつか、というのは非常に重要視されていますし、おとなしい乳がんとおっかない乳がんというのは、そのタイプによってぜんぜん違うということ認識していただいたいということですね。

では、がんというのは遺伝子のミス。皆さんの遺伝子がもともとどうだということではないんですね。たまたま遺伝子がミスを犯してしまってそれが蓄積、あるいはミスを犯した場所が細胞の増殖にかかわっている場合はがん化してくるわけですけれども、要はがんは遺伝子の疾患であると。どんなタイプの乳がんかというのを、昔のお医者さんだと、乳がんを硬がんとか充実腺管がんとか乳頭腺管がんとか見た目で見分けるんですけど、昔は見た目で見分けていたんですね。今は見た目ではなくて、そうした見た目を作る遺伝子がどういったミスの集合かということで、がんを分類する時代にきているんですね。

先ほどお話ししたように、ルミナル A か B か、おとなしい A かおっかない B かというのを分けるのに、70 いくつかの遺伝子の確認で A か B かを分けたとお話ししたけど、でもそれを実際やることはできないので、染色をして、顕微鏡で検査をして Ki67 が発現しているかどうかを見る。ですから、遺伝子の発現系を見てこちらを予想するという形になります。ここで何が言いたいかということですね、パッと見て(男性、女性の写真のスライド) これは男ですよ、これは女の人です。このように、遺伝子の発現系と、

遺伝子のタイプと、それによる発現系が一致しているんだったら非常に分かりやすい。この人に対して遺伝子検査をする必要なんかないですよ、誰が見ても男性ですよ。誰が見ても女性ですよ。Ki67というのはこのように男、女というように2分割できるようなものじゃないんです。そこが非常に問題なんです。(ニューハーフの写真のスライド) こういうのになるとよくわからない。これはここからこっちが女、ここからこっちが男って言えないですよ。キレイですけどね。(一同笑) で、Ki67でAタイプかBタイプかを判断するのは、こういうあいまいな、どちらかに分類できない部分に分布していることがすごく多いんですよ。だから、ここからこっちがAタイプ、ここからこっちがBタイプという基準で分類できるのがだいたい14%って言われているんですよ。そのあいまいな部分が多いのに、こんなものに基づいて抗がん剤治療をやるやらないを決めている先生が多すぎるんです。そこで、場合によっては遺伝子検査を用いることもできます。非常に高価です。40万円(税抜)かかりますね。ただ、Aタイプはおとなしい乳がんですから、抗がん剤をやる必要がないばかりか、やったとしても効果が少ないんですよ。というのは、細胞分裂を行っていないようなおとなしい乳がんですから、抗がん剤というのは細胞分裂を活発に行っている細胞に作用してきますので、リスクも少なければ、やるだけ損なんです。先ほどホルモン剤が効きにくい人がいるという、これも調べられる時代が来ると思いますが、タモキシフェンを飲んだはいいけれども、エンドキシフェンに変わるためにはこの2D6 こういった酵素が必要。日本人にはこの酵素の発現していないか、あるいは弱いという人が多い。一生懸命タモキシフェンを飲んでいるけれども、実は全然効いてないという人は多い。

Aさん 質問いいですか？ 私、抗がん剤治療を受けていたんですけど、数年前に心臓肥大だと言われてホルモン剤に変わったんですけど、マーカーが200~300でずーっと高かったのが、ホルモン剤が変わってから正常値になったんですけど、ちょっと不思議なことがあって、フェマールを飲んでたんですけどすごく副作用が強くて勝手に1週間止めちゃった、あまりに辛くて。その時思ったのが、ひげが生えなくなって。先々週もすごい副作用で辛かったんですけど、その時は絶対薬を止めないって思って。ホルモン剤飲んでるからひげが生えないのかなって。1週間してもぜんぜん生えない。今は副作用はすごく楽になったんですけど、これはホルモン剤が効いているのでしょうか？

佐藤先生 今のお話で大きく2つ取り上げるべきことがあると思うんですけど、Aさんの場合まずもともとトリプルネガティブですね。今10~15%の患者さんにおいては転移している先のがん細胞のタイプが変わることが分かっているんです。もともと発がん細胞というのは多様性がありますので、いろいろなタイプの細胞があるんですね。そのうちのどこが他の臓器に飛んで行ったのか分かりませんし、あるいはその中の幹になるような細胞が実際に飛んで行ってそこで生着をして、また違うような顔つきを持ってくるのか、あるいはどこの段階で見分けたらいいのか、例えば注目されているのは、血液中に流れているがん細胞を遺伝子解析するような試みも行われていますし、今、Aさんがおっしゃった内容というのは実は非常に私たちも注目しているところである反面、大変だな~というのは、じゃあ行った先全部調べて行かなくちゃならないということになりますよね。例えば肺転移した場合肺を取ってくるのかって話になりますよね。ただ10~15%の確率で治療方針が変わる可能性があるし、例えばハーセプチンが使えない乳がんであっても、実際には飛んでいる先では、

ハーセプチンが使える細胞になっているかもしれない。10~20%くらいそういった患者さんがいれば、正しい治療選択につながるということで転移した先を生検して調べる方がいいんじゃないかと思われているんですけども、実臨床では難しいこともあります。効いているからいいんですけどね。1点目は今言った飛んだ先でがん細胞が変わる可能性がありますし、私たちもそれに注目しているところです。2点目のひげの話、これはちょっとわからないですね。

Bさん 私、卵巣に転移して、手術したんですけど、婦人科というところに入院したことがなかったの
で、そこに高齢の子宮がんの患者さんがいらして、お話を聞いていたら、お店をやっている方
らしくてお客さんに前立腺がんになった男性がいて、その人が女性ホルモンで押えているとい
う話を聞いて、私に「乳がんの人は男性ホルモンで押えているの？」って聞かれて、私は説明
をよく分かっているから違うって言えるんですけども、知らない人が男性ホルモンを飲むん
だと思われたら、すごく自分を否定された気持ちになっちゃうような気がして、その方には、
そうではなくて女性ホルモンを阻害する薬を飲んでるので、そういうことじゃないんですよ、
その前立腺がんの方のお話も違うと思うけどってお話ししたんですけど…。

佐藤先生 菊池先生の方がお詳しいと思うんですけど…まず一つが、アロマターゼ阻害薬のこ
とを私が患者さんにお話しするときに、男性ホルモンを女性ホルモンに変える際に使われるア
ロマターゼという酵素を阻害することによって女性ホルモンを下げるというのがお薬の基本
的なメカニズムではありますが、だからといって男性ホルモンが優位になるわけでは
ありませんし、別に男性化するわけでもなければひげが生えてくるわけでもありませんっ
ていうお話をします。ですから女性ホルモンに対するホルモン療法に関しては、アロマターゼ
阻害薬に限らず男性化に作用するということでは全くありませんで、そういった懸念をされ
る必要はまったくありません。

もう一つは科学的なお話ですけども、男性ホルモンに関しては今乳がんは注目されていま
す。それに対する治療法というのもこれから出てくるかもしれないです。ただそれが実際
どこまでメリットがあってデメリットがあってっていう話までは出てきていませんし、あく
まで実験レベルの話ですので分かりませんが、おそらく私の感触では、これから出て
くるような新しいホルモン剤等よりも、分子標的療法の方がどんどん出てきますので、多分
これからホルモン治療プラス分子標的療法が出てくると思います。

Bさん 今まである分子標的療法とはまた違う、ということですか？

佐藤先生 これからのターゲットとなるのは、エストロジェンの受容体があつてなおかつ Her2 の過剰発
現がない乳がんですね。Her2 の過剰発現がある乳がんでしたらそれに関連したお薬がいろ
いろ出ていますし、これからも出続けますけれども、ER が陽性で Her2 が陰性の乳がんに対
するホルモン療法プラス分子標的療法としてはこれから使えるお薬が出てくると思いき
れども、菊池がんクリニックでも未承認のお薬が非常に期待をされていると思いきれ
ども、未承認と言ってもいろいろな種類の未承認があると思うんですね。まず一つは日本で認

可が下りていないというもの。もう一つは適応の問題ですね。お薬自体は認可されているんだけど、その治療薬として適応が通っていない、あるいは投与量に関して適応が通っていない、いろいろなタイプの未承認があると思うんですけど、今のご質問に答えるとするならば、今度もうすぐ出てくるお薬、エベロリムスというお薬は、例えば乳がんに対しては適応が通っていませんが、他のがんは適応が通っている。安全性はある程度そういったところから類推することができるんですが、適応が通っていないというだけの問題で、患者さんに対して投与ができない。アメリカでは投与が出来ているんですけどね。そういった意味での未承認薬に分類されている薬剤もありますし、それ以外の薬剤に関してもこれから出てきます。なぜ出てくるかわかるかっていうと、どんな臨床試験が行われているか見ればだいたいわかるんですね。その程度のラインまで来ているか、だいたいこれは行けるなどか、日本の認可が下りるまで待たなくちゃいけないんですけど、ずいぶん短くなってきているんですけどね。新規のホルモン剤というより、今あるホルモン剤プラス分子標的療法ということですね。

Cさん トリプルネガティブの患者さんて、だいたい何%くらいいるんですか？

佐藤先生 まず Her2 陽性の乳がんに関しては、一般的に 20%くらいと言われていています。そして、トリプルネガティブに関してはだいたい 10%。のこりがルミナルタイプです。

Cさん ホルモン受容体がなかった人が、受容体が出来てくるっていうことはあるんですか？

佐藤先生 これからの時代は、たぶんですよ、例えば再発したとしますね、再発したところを採るんですよ、遺伝子変異に基づいて治療を開始するんですね。そしてそれが効かなくなってくるとまた採るんですよ。で、どうして耐性のメカニズムが生じたか解析をして、そのメカニズムに応じてまた別な治療を考えていく、だから、どんどんがんが変わっていくわけですよ。ホルモン受容体が出ていなかったものが出てくるようになるかということまでは言われていませんので、新しく発現したがんに関しては、極力その時点で確認した方がいいですよ、とは言われるんですけども、なかなか患者さんにお話ししても皆さん嫌がるんです。嫌ですよ、肝臓に針さして調べましょう、なんて言ってもね。

Bさん 私も途中からトリプルネガティブになったんですけども、たまたま卵巣に転移したのを採ったから分かったんですけども、今、副腎なんですけれども、新しい臓器になったから採りましょうっていても 4~5ヶ所あるんです。

佐藤先生 そこが問題なんです。何か所採るのかってことなんです。例えば骨転移あちこちある方、じゃ全部採っていくのかって、そこらへんがジレンマ。